

SK、UK、t-PA 经静脉或动脉途径溶栓,溶栓后 10% 病人发生出血性梗塞,1781 例中 5% 发生了有症状的脑实质血肿,结果提示,溶栓后出血性梗死和有症状的脑实质血肿发生率同自然病程的发生率无明显差异。

(二) 再灌注损伤 再灌注水肿也是溶栓治疗的

潜在危险。关于再灌注损伤的原因,学者们提的 3 个理论即:自由基学说、钙超载学说、兴奋性氨基酸学说。另外,NO 学说在再灌注损伤中的作用也引起了学者们的广泛关注。

(三) 再梗死 溶栓治疗后再梗死的发生很低,机理尚不清楚。抗凝剂能否预防再梗死尚不明确。

(收稿:1999-06-29)

· 讲座 ·

与肿瘤介入治疗有关的一些基础理论问题

贾雨辰

一、转移癌的发生、发展及其临床意义

多数癌肿患者的预后,经常不是由原发癌所决定的,而是死于广泛转移,原发灶可经手术或放疗给予根治,不幸的是很多小癌,早期即有血路或淋巴路转移。肝癌术后的转移和复发在 95% 以上,病理检查 91.8% 患者门脉内可见癌栓^[1];晚期肝癌 82% 向肺内转移;消化道的癌肿约 50% 向肝内转移。因此,抑制癌肿的复发与转移,在延长患者的生存期和改善生活质量方面,显得十分重要。

转移癌是从原发癌分离出而异位生长的子灶,癌细胞的转移是肿瘤与宿主间复杂较量的结果,有人将癌细胞转移的发生和发展分为 10 个阶段^[2],在其转移的复杂过程中,阻断任何一步,都可以防止转移癌临床症状的发生。Morgan parkes^[3] 将转移癌的发展机制和流程(cascade)分为以下几步(图 1):

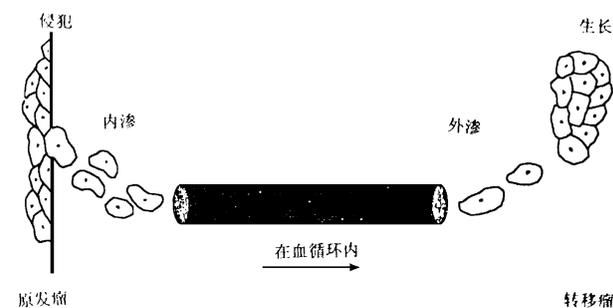


图 1 转移癌的发展过程

(一) 侵犯(invasion) 见图 2,恶性细胞穿入细胞外基质,有三个生化步骤:(1) 粘附(attachment)。癌细胞凭籍其表面粘附蛋白受体(integrin)粘附到

基底膜或细胞外基质上,基底膜是连续的细胞外结构,它将器官的实质与基质分开,是癌细胞侵袭必须通过的第一道屏障;(2) 蛋白分解(proteolysis)。由肿瘤产生的蛋白溶解酶使基底膜或细胞外基质发生局部溶解;(3) 局部位移(locomotion)。其侵入的范围和深度受瘤体和宿主多种分泌因子的影响,当溶解发生后,癌细胞跨越基底膜产生局部位移,类似白细胞的局部运动(见图 2)。

(二) 内渗(intravasation) 即癌细胞进入血流,新生的肿瘤血管往往是不健全的,肿瘤细胞更易进入。

(三) 在血循环内(Circulation) 进入血循环的癌细胞可以是单个或成团块。每天可有百万计的脱落癌细胞进入血流,但仅有一小部分($< 0.01\%$) 进入血流的癌细胞能形成转移灶。动物实验证明,在血流中有多种阻抗或破坏癌细胞的因子,如血流的压力可破坏细胞膜,当癌细胞通过末梢动静脉吻合支时,由于癌细胞被拉长(elongation)和受磨擦,大多数癌细胞被破坏。经静脉注射的癌细胞,4 小时内有 50% 死亡,24 小时内 99.5% 死亡。在杀伤癌细胞中 NK(自然杀伤)细胞有重要作用。

(四) 附留(arrest) 血流中的癌细胞用尽各种办法去附着于靶器官的血管壁,包括机械性楔入、血小板和纤维素的网捕以及通过癌细胞特异表面感受器去粘附靶器官的内皮细胞。不同的肿瘤表现出不同的黏附因子及其好发的部位。

(五) 外渗(extravasation) 附留癌细胞的命运和时间长短,因其附着部位而不同。血流中的癌细胞 90% 经终末血管离开血流,附留后的癌细胞,因内皮细胞收缩,基底膜暴露并行退化分解,其后 8~

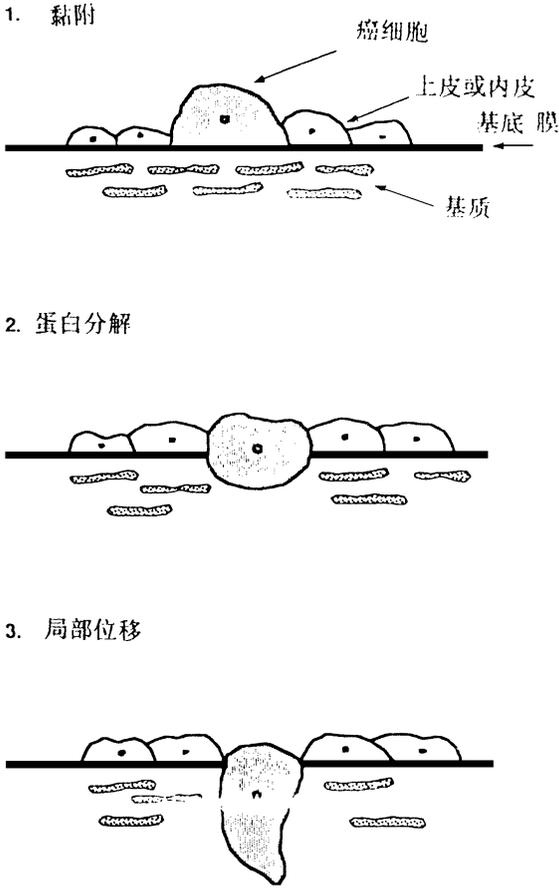


图 2 癌细胞侵犯图解

24 小时内发生外渗。转移灶常在外伤和炎症的部位发生。

(六) 生长 (growth) 外渗的癌细胞作为一个独立的移植体, 要长到 0.5mm 以上, 必须有新生血管的供血。因此, 血管形成在转移癌的开始及其全部发展过程中都是必要的。宿主和肿瘤有多种因子可改变肿瘤赖以生存和生长的微循环。肿瘤细胞可以合成和分泌它们自身活化功能的生长因子或自分泌生长因子 (autocrine growth factors), 而宿主的器官也可衍生生长因子和抑制因子即旁分泌因子 (paracrine factors)。

二、肿瘤血管形成论

肿瘤血管形成 (angiogenesis) 是一个非常复杂的过程^[4], 是肿瘤赖以发生和转移的必备条件。这个过程受肿瘤和基质的多种血管形成因子 (tumor angiogenic factor, TAF) 的调控, 其中研究最多的是血管内皮生长因子 (VEGF), 肿瘤血管内皮细胞的增殖非常快, 其增殖率较正常内皮细胞快 20~2000 倍。Folkman^[5] 观察研究血管形成的大致步骤如下: 内皮细胞 (EC) 向临近基质内浸润 → 迁移 → 伸展 → 增生 → 内皮细胞之间的联接 → 血管腔形成。

Stephen^[6] 将肿瘤血管形成分为 6 个相对独立的步骤: (1) 肿瘤释放多种血管生长因子; (2) 内皮细胞因血管生长因子的作用而出现大小形态变化, 数目增多; (3) 内皮细胞肿瘤细胞释放蛋白溶解酶, 以降解毛细血管基底膜, 引起细胞外基质重塑; (4) 内皮细胞形成血管新芽; (5) 内皮细胞增生; (6) 肿瘤微血管分化和成型。

血管的形成受许多血管生长因子和抑制因子的相互制约, 为此, Hanahan^[7] 等提出了“血管形成的开关平衡假说 (the balance hypothesis for the angiogenic switch)”, 即是血管形成过程受到开关的制约, 抑制因子的浓度下降, 或生长因子的浓度上升, 开关处于开放状态导致血管形成 (图 3)。早在 1945 年 Algire 就提出了肿瘤新生血管形成 (neovascularization) 的概念。70 年代初, Folkman^[8] 又提出了肿瘤生长需要动脉微血管增生的假说, 即诱发实体瘤早期分泌肿瘤血管生成因子, 刺激宿主毛细血管增生。实体瘤形成后, 其发育生长可分为无血管期和血管期两个阶段, 以肿瘤被毛细血管穿通, 形成肿瘤循环为界。无血管期或浸润前期或血管前期 (prevascular stage), 微小肿瘤细胞粒的生存, 依靠周围组织细胞外间隙的弥散 (diffusion) 供血, 生长速率极慢, 呈线性生长 (图 4 左), 把肿瘤限制在 1~2mm 之内, 瘤细胞数不超过 $10^5 \sim 10^6$, 迫使肿瘤处于休眠状态, 此期长短不一; 肿瘤进入血管期后, 肿瘤为灌注 (perfusion) 性供血, 瘤体呈指数性生长 (图 4 右), 24 小时内即开始迅速增长, 到 2 周时可增大至 16,000 倍^[9]。当肿瘤直径达 1~3cm 时, 肿瘤中央常出现缺血坏死。诱发癌的小结节并不都能变成癌灶, 只有小部分具备血管生长能力的才行, 不能动脉化的结节永远不能大于 1mm, 癌结节组织的动脉化, 可能是发展成为癌的标志。近年来, 对肿瘤早期的休眠状态和快速发展, 又提出了新的见解。1995 年 Holmgren^[10] 发现无血管期的微小转移灶之所以处于休眠状态, 是由于癌细胞的凋亡速率非常高, 且与增殖速率相平衡; 进入血管期后, 则凋亡和增殖之间的平衡被破坏, 增殖率加强, 肿瘤迅速增大。有时较大的肿瘤也有相当长时间的静止期, Okazaki^[11] 曾观察一例 2.6cm × 2.9cm 的原发性肝癌小结节的演变过程, 最初 US 显示为均匀低回声, CT 增强无强化, 血管造影无异常血管表现, 属静止期 (无血管期) 持续时间约为 8 个月; 于 11 个月后发现肿瘤迅速增大, AFP 升高, 肝血管造影提示为多血管性肿瘤, (血管期) 肿瘤倍增时间为 22 天。一旦肿瘤进入血

管期, 肿瘤迅速生长, 影像特征为多血管型。

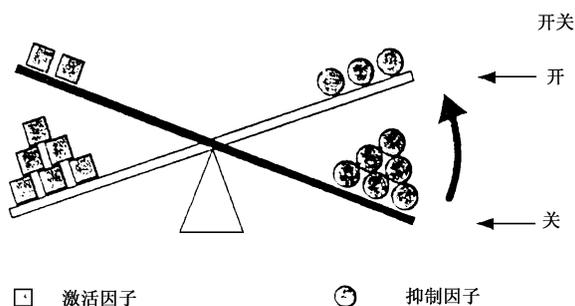


图 3 血管形成开关平衡假说

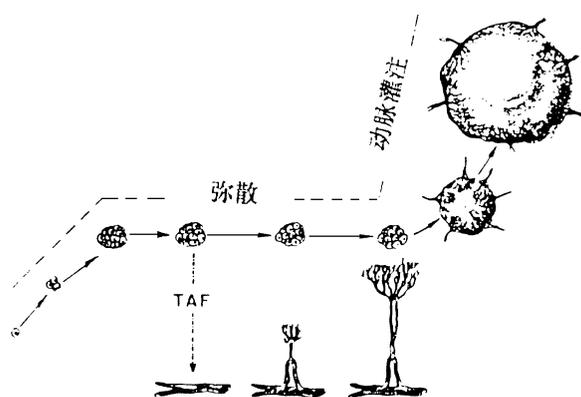


图 4 微小癌肿血管前期与血管期的生长方式

三、抗血管治疗

传统的肿瘤治疗是针对癌细胞本身进行化疗、放疗和手术切除。抗血管疗法则是阻断肿瘤赖以生长的供养血管, 间接的阻止肿瘤的发展。其中又分抗新生血管疗法(antineovascular therapy)^[12]和抗血管形成疗法(antiangiogenic therapy)。前者是以已经形成存在的肿瘤血管为治疗的靶动脉, 现行的动脉结扎和动脉栓塞属于此种类型; 而后者则是以限制和预防新生血管形成为目的的新疗法, 可以通过介入疗法行动脉内或瘤内灌注血管形成抑制剂, 限制肿瘤的生长或转移。

四、血管形成抑制剂的种类和临床应用

已发现的血管形成抑制因子有多种, 从临床实用出发, 可分为两大类^[13]: 一类是特异性血管形成抑制剂, 仅抑制内皮细胞的增殖或转移, 其中有白细胞介素-12和泰素(taxo); 另一类是非特异性血管形成抑制剂, 对内皮细胞、肿瘤细胞和其它细胞均有作用, 属于这类的血管形成抑制剂较多, 已进入临床实验的有以下几种:

(一) TNP-470 (AGM-1470) 早在 70 年代, Folkman 等就开始研究血管生成抑制剂, 直到 1990 年 Ingber 开始从曲霉素中分离出烟曲霉素(fumagillin), 并合成了高效低毒的 O-(氯乙酰-氨基酰基)

烟曲霉素(fumagillin), 简称 AGM-1470 或 TNP-470 在诸多衍生物中 TNP-470 抑制内皮细胞生长的能力最强, 比烟曲霉素强 50 倍以上。Tanaka^[14, 15]利用 AGM-1470 抑制毛细血管生长, 使瘤区毛细血管的数量下降, 减少瘤细胞进入血液循环的机会。多种实验证明, TNP-470 具有高效的抗癌活性, 在体内可抑制肿瘤的生长和转移, 能防止大肠癌、胃癌的肝转移。

TNP-470 与 INF、MMC、ADM、5-FU 等化疗药物合用, 其抗肿瘤生长和抑制转移的效果明显增强。

(二) Angiostatin(血管稳定素、血管抑制素、血管他丁) 它是一个纤维蛋白溶解酶原的片段, 可选择性抑制血管内皮细胞的增生, 尤其是转移灶的新生血管形成。它能够预防微小肿瘤和微小转移灶从血管前期向血管期过度, 还可使大肿瘤缩小。血管稳定素由于能使微小实体瘤退缩至镜下癌灶, 且使之长期处于细胞凋亡和增殖相平衡的状态, 开创了所谓的“休眠疗法”(dormancy therapy)^[16]。血管稳定素的作用比目前最有潜力且已用于临床的 AGM-1470 还强。

(三) Endostatin(内皮稳定素、内皮他丁、内抑素)^[17] 它能抑制内皮细胞增生、血管形成和肿瘤生长。全身或瘤内注射内抑素, 能完全抑制肿瘤血管形成, 产生强有力的抗癌活性, 且无毒性反应。

(四) 血小板因子 4(PF4)^[18] 天然的和重组 PF4 均能抑制内皮细胞的增殖和血管形成。用 PF4 作瘤内注射, 能显著的抑制瘤体生长。由于 PF4 在血液中数分钟就可能被清除, 因此, 静脉用药要较瘤内注射的量大的多, 已用于 Kaposi's 肉瘤的治疗, 效果肯定, 使用安全。

(五) 其它已用于临床实验的抗血管形成药物有来源于软骨的胶原酶抑制剂、IFN α 2A、白介素-12 和中药蟾蜍灵(Bufoalin)等。

五、实体瘤内药物传递障碍

恶性肿瘤不只是一群增殖的癌细胞, 癌细胞往往占不到肿瘤体积的一半, 肿瘤血管占 1%~10%, 余下的空间主要由大量含胶原的基质所填充, 此种间质围绕在癌细胞的周围并把癌细胞与微血管隔开(图 5)^[19]。因此, 抗癌药要进入肿瘤的癌细胞内, 必须先进入肿瘤的血管内, 并穿过血管壁进入间质, 最后进入癌细胞。如前所述, 实体瘤的生长必须依靠形成新的毛细血管, 而肿瘤血管的形成与内皮细胞的生长速度密切相关, 正常内皮细胞更新时间约为 1000 天或更长, 而肿瘤的内皮细胞增殖极快, 其

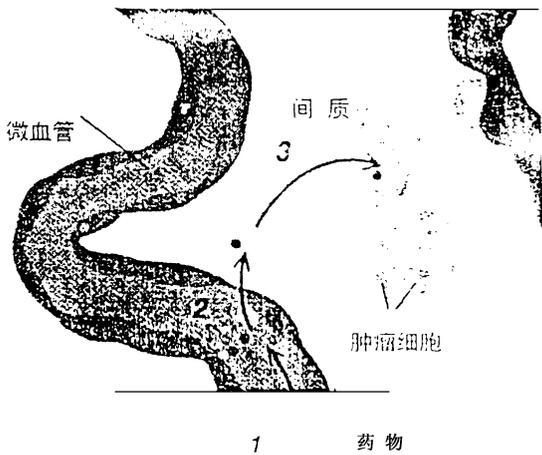


图 5 实体瘤的构造与药物传递

更新时间为 4~5 天一次^[20]。除血管内皮细胞对血管通透性构成障碍外,血管基底膜、细胞外基质、间质高压及微血管低压等也可能影响药物分子向肿瘤组织中外渗,肿瘤内血管分布不均匀,造成药物分布的不均衡,对疗效也有一定的影响。肿瘤间质内异常高压能够妨碍大分子通过血管壁进入间质。这种传递发生在单层血管壁的内皮细胞或在内皮细胞之间进行,我们知道分子要离开血管(外渗)主要靠扩散和对流两种机制。扩散是分子从高浓度区向低浓度区所作的一种运动,不受压力梯度的影响;对流是分子靠液体的流动所进行的传送,对流要受压力梯度的控制,液体载着分子从高压区流向低压区。小分子量的化疗药物(其分子量均小于 2000),主要通过扩散穿离血管壁并移动到正常组织或肿瘤组织中去。但大分子物质包括基因工程药物(其分子量多大于 5000)则主要靠对流而运动,其运动速度是极其缓慢的,直接影响着大分子药物去消灭肿瘤的能力。实验证明,肿瘤间质内的压力明显高于正常组织,但肿瘤周边的压力逐渐下降接近于正常组织的压力。如采取超选动脉内插管,作节段性加压化疗或瘤体内注射,有助于克服瘤内高压,可大大提高治疗效果。

参 考 文 献

1. 中岛敏郎. 肝细胞癌の病理: 肝细胞癌の门脉肿瘤について塞栓. 肝脏, 1994, 25: 120.
2. Nordinger B, Jaeck D. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Springer Verlag, Paris, 1992. 31.

3. Morgan Pake JH. Metastases: Mechanisms, Pathways, and Cascades. AJR, 1995, 164: 1075-1082.
4. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst, 1990, 82: 4-8.
5. Folkman J, Klagsbram M. Angiogenic factor. Science, 1987, 235: 442-449.
6. Stephen BF, Gotter KC, Harris AL. Tumor angiogenesis. J Pathol, 1996, 179: 232-237.
7. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell, 1996, 86: 353-364.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med, 1971, 285: 1182-1186.
9. Folkman J. Tumor angiogenesis: A possible control point in the growth. Am Internal Med, 1975, 82: 96-100.
10. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J, et al. Dormancy of micrometastases; Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med, 1995, 1: 194-195.
11. Okazaki N, Kosuge T, Takayama T, et al. Accelerated tumor growth and changes in imaging concomitant with vascularization in a patient with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 1991, 38: 160-164.
12. Deneham P J. Review article: Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. BJR, 1993, 66: 181-196.
13. Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, et al. Inhibition of angiogenesis in vivo by interleukin 12. J Nat Cancer Inst. 1996, 87: 723-727.
14. Tanaka Y, Kawamata H, Fujimoto K, et al. Angiogenesis inhibition TNP47 suppresses tumorigenesis in rat urinary bladder. J Urol, 1997, 157: 683.
15. Tanaka T, Konno H, Matuda I, et al. Prevention of hepatic metastasis of human coloncancer by angiogenesis inhibition TNP-470. Cancer Res, 1995, 55: 836.
16. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen CC, et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumours in mice. Nat Med, 1996, 2: 689-692.
17. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Angiostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell, 1997, 88: 277-285.
18. Gupta S, Hassel T, Singh J, et al. A potent inhibitor of endothelial cell proliferation is generated by proteolytic cleavage of the chemokine platelet factor 4. Proc Natl Acad Sci USA. 1995, 92: 7799-7803.
19. Jain RK. 赵裕卿译. 固态肿瘤内药物传递的障碍. 科学, 1994, 11: 25-31.
20. Molema G. 王亚敏译. 肿瘤血管内皮是肿瘤导向给药与免疫疗法的屏障或者靶区. 国外医学药学分册, 1997, 24: 344-347.

(收稿: 1999-03-17)